

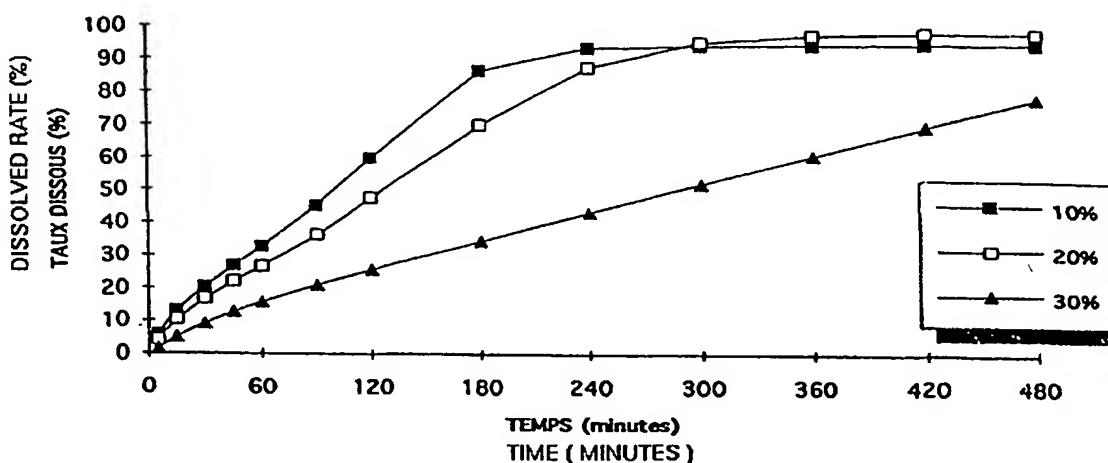


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>A61K 9/50, 9/20</b>  |  | A1  | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/65471</b><br>(43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01443<br>(22) Date de dépôt international: 16 juin 1999 (16.06.99)  |  | (81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  |   |
| (30) Données relatives à la priorité:<br>98/07725 16 juin 1998 (16.06.98) FR   |  | Publiée<br><i>Avec rapport de recherche internationale.<br/>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i> |   |
| (71) Déposants ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): GATTE-FOSSE S.A. [FR/FR]; 36, chemin de Genas, F-69800 Saint Priest (FR). LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle, F-28170 Chateauneuf en Thyméral (FR).   |  |   |   |
| (72) Inventeurs; et<br>(75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): JOACHIM, Joseph [FR/FR]; 32, allée Saint Cyr, Clos Saint Cyr, F-13010 Marseille (FR). PRINDIRRE, Pascal [FR/FR]; Lotissement l'Epinette, 18, chemin des Amandiers, F-13160 Chateaurenard (FR). FARAH, Nabil [FR/FR]; 128, avenue Berthelot, F-69007 Lyon (FR). |  |   |   |
| (74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully (FR).   |  |   |   |

(54) Title: METHOD FOR MAKING TABLETS WITH ACTIVE PRINCIPLE SUSTAINED-RELEASE

(54) Titre: PROCEDE POUR LA FABRICATION DE COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S)



## (57) Abstract

The invention concerns a method for making tablets with active principle sustained-release which consists in: preparing a fluid oil-in-water emulsion; spraying the resulting emulsion on a powder mixture containing at least the active principle; subjecting said treated powder to a compressing step, to obtain tablets.

(57) Abrégé

L'invention concerne un procédé pour la fabrication de comprimés à libération prolongée de principe(s) actif(s) selon lequel: on prépare une émulsion fluide huile dans eau; on pulvérise l'émulsion obtenue sur un mélange de poudre comprenant au moins le principe actif; on soumet la poudre ainsi traitée à une étape de compression, afin d'obtenir des comprimés.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                                       |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|---------------------------------------|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                    | LS | Lesotho                               | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                   | LT | Lituanie                              | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France                                     | LU | Luxembourg                            | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon                                      | LV | Lettonie                              | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                | MC | Monaco                                | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                    | MD | République de Moldova                 | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana                                      | MG | Madagascar                            | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée                                     | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce                                      | ML | Mali                                  | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                    | MN | Mongolie                              | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                    | MR | Mauritanie                            | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël                                     | MW | Malawi                                | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                    | MX | Mexique                               | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie                                     | NE | Niger                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon                                      | NL | Pays-Bas                              | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya                                      | NO | Norvège                               | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                               | NZ | Nouvelle-Zélande                      | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne                               |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                        | PT | Portugal                              |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakstan                                  | RO | Roumanie                              |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                               | RU | Fédération de Russie                  |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                              | SD | Soudan                                |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                  | SE | Suède                                 |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                    | SG | Singapour                             |    |                       |

## PROCEDE POUR LA FABRICATION DE COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S)

L'invention se rapporte à un procédé pour la fabrication de comprimés à libération prolongée de principe(s) actif(s) de même qu'aux comprimés ainsi obtenus.

Dans la description et dans les revendications, par l'expression «comprimé à libération prolongée de principe actif», on désigne un comprimé susceptible d'allonger l'effet thérapeutique du principe actif dans les tissus ou dans le sang pendant une période de temps prolongée (voir notamment «The Science and Practice of Pharmacy», 19<sup>ème</sup> édition, REMINGTON 1975).

Plusieurs procédés ont été proposés pour la fabrication de ce type de comprimés.

Ainsi par exemple, les documents FR-A-2417982 et HU-A-9960 décrivent un procédé de fabrication de comprimés à action retardée par granulation par voie humide. Plus précisément, le mélange de poudre comprenant le principe actif et les différents adjuvants est malaxé avec un liquide de granulation constitué d'une émulsion aqueuse à base d'un composant hydrophobe tel que l'acide stéarique et de composants hydrophiles non ioniques tels que les polysorbates. La masse humide résultante est ensuite séchée puis passée à travers un tamis, les granulés obtenus étant ensuite pastillés de sorte à obtenir des comprimés. Les étapes de malaxage, de tamisage, de séchage et de pastillage du mélange de poudre en font un procédé long et coûteux.

De même, le document WO 94/06416 décrit des comprimés constitués d'un noyau enrobé d'une double couche, respectivement une première couche contenant au moins un principe actif à libération immédiate ou modulée, une seconde couche à libération retardée de principe actif et une couche supplémentaire de faible perméabilité. On obtient donc, par un procédé relativement long, un comprimé présentant une structure complexe, dont la cinétique de libération du principe actif est prédéterminée lors de la fabrication.

Par ailleurs, le document WO 87/04070 décrit un procédé de pulvérisation sur des comprimés, d'une dispersion aqueuse préparée par remise en solution dans l'eau d'une émulsion lipidique séchée, à base de cire ou d'huiles hydrogénées.

Le document JP-A-53062821 décrit un procédé consistant à mettre en émulsion une substance lipophile en fusion dans une phase aqueuse puis d'enrober une préparation pharmaceutique par pulvérisation de cette émulsion à température élevée, supérieure au point de fusion de la substance lipophile (technique dite de dry-spraying). Outre le fait que rien n'est indiqué concernant la nature de la préparation pharmaceutique enrobée. Cette technique présente l'inconvénient de conduire, lors de la pulvérisation à une évaporation de la phase aqueuse et ainsi à modifier les conditions d'enrobage.

Le document WO 98/14176 décrit un procédé de fabrication de comprimés à libération prolongée de principe actif obtenus par compression de granulés enrobés à chaud par un agent matriciel lipidique. Cette technique d'enrobage à chaud présente non seulement l'inconvénient de générer une dépense d'énergie supplémentaire mais également de nécessiter une adaptation de l'équipement standard.

20

Le problème que se propose de résoudre l'invention est donc de développer des comprimés à libération prolongée de principe(s) actif(s) dont le procédé de fabrication est simple à mettre en œuvre, potentiellement moins long et par voie de conséquence moins coûteux que les procédés proposés dans l'état de la technique.

25

Pour ce faire, l'invention propose un procédé pour la fabrication de comprimés à libération prolongée de principe(s) actif(s) selon lequel :

- on prépare une émulsion fluide huile dans eau ;
- on pulvérise l'émulsion obtenue sur un mélange de poudre comprenant au moins le principe actif ;
- on soumet la poudre ainsi traitée à une étape de compression, afin d'obtenir des comprimés.

On a en effet constaté que de façon tout à fait surprenante, alors que les particules enrobées ne présentaient aucune propriété de libération prolongée, une

étape de compression classique ultérieure de ces particules conduisait à l'obtention de comprimés présentant des caractéristiques de libération prolongée.

Dans une forme avantageuse de réalisation de l'invention, le mélange de 5 poudre comprend non seulement le principe actif, mais également les excipients de formulation.

Par l'expression « excipient de formulation », on désigne les excipients nécessaires à la formulation de la forme galénique envisagée.

10

De même, l'étape de compression peut être effectuée en mettant en oeuvre tout excipient connu destiné à favoriser ladite compression.

Selon une première caractéristique de l'invention, la température d'air de 15 pulvérisation est comprise entre 20 et 60°C, avantageusement 25°C, la température de l'émulsion étant fixée entre 20 et 25°C.

A une température supérieure à 60°C, le procédé devient économiquement moins intéressant. On note par ailleurs un risque important de dégradation des 20 principes actifs thermosensibles.

En d'autres termes, outre le fait que ce procédé permet d'obtenir des comprimés à libération prolongée, il présente en outre l'avantage d'être réalisé à température ambiante (la température de l'air de pulvérisation et de l'émulsion est 25 avantageusement égale à 25°C) et est donc moins coûteux.

Dans une forme de réalisation particulière, le mélange de poudre initial est préalablement soumis à une étape de granulation afin d'obtenir des granulés.

30 Pour faciliter la pulvérisation de l'émulsion sur le mélange de poudre, ladite émulsion est avantageusement réalisée en inversion de phase, de sorte à modifier la répartition granulométrique, permettant ainsi de diminuer la taille des particules et donc la viscosité de l'émulsion.

35 Selon une autre caractéristique importante de l'invention, l'émulsion fluide huile dans eau comprend de 5 à 35 % en poids de corps gras.

Pour une concentration inférieure à 5%, la concentration en corps gras n'est pas suffisante pour assurer la libération prolongée du principe actif.

5 Pour une concentration supérieure à 35%, la viscosité est trop élevée pour obtenir une émulsion fluide. En outre, l'étape de compression est difficile.

Par ailleurs, pour permettre la compression des particules, lesdites particules sont enrobées à raison de 3 à 100 % en poids d'émulsion fluide, avantageusement 10 de 10 à 60 %.

Pour un enrobage inférieur à 3 %, on observe qu'un enrobage partiel des particules.

15 De même, pour un enrobage supérieur à 100 %, le comprimé devient trop volumineux pour constituer une forme galénique appropriée.

Afin d'obtenir une libération prolongée du principe actif, les corps gras sont choisis dans le groupe comprenant les acides gras, les huiles hydrogénées, les 20 esters d'acide gras avec de la glycérine ou des polyols et les cires naturelles.

Selon une première forme de réalisation, le corps gras choisi est le béhenate de glycérol commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée COMPRITOL® 888 Ato.

25 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le corps gras est le palmitostéarate de glycérol commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée PRECIROL® Ato 5.

30 Pour permettre de réaliser l'émulsion fluide à température ambiante, l'émulsion contient en outre un émulsifiant ou tensio-actif.

Le tensio-actif mis en œuvre est choisi parmi les tensio-actifs non ioniques et/ou ioniques.

Plus précisément, l'agent émulsionnant sera choisi de sorte à assurer la fluidité de l'émulsion, sa stabilité et l'absence de formation de mousse. En outre, l'agent émulsionnant doit être pharmaceutiquement acceptable.

5 Avantageusement, l'agent émulsionnant choisi est le palmitostéarate de polyéthylène glycol 4000.

Selon une autre forme de réalisation, l'agent émulsionnant est le lauryl sulfate de sodium utilisé à raison de 0,5 à 1% en poids de l'émulsion. Au delà de 10 1%, on n'obtient pas d'amélioration de l'émulsion et on observe la formation de mousse.

De même, afin de ne pas obstruer les tubes et la buse de la machine de pulvérisation, la viscosité de l'émulsion huile dans eau est choisie entre 10 et 15 70 centipoises.

L'invention se rapporte également au comprimé à libération prolongée de principe(s) actif(s) susceptible d'être obtenu par le procédé ci avant décrit.

20 L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation suivants à l'appui des figures annexées dans lesquelles :

La figure 1 est une représentation du profil de libération d'un comprimé présentant une cinétique de dissolution du principe actif d'ordre 0.

25 La figure 2 est une représentation du profil de libération d'un comprimé présentant une cinétique de dissolution du principe actif d'ordre 1.

La figure 3 représente le profil de libération de granulés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 25°C d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO.

30 La figure 4 représente le profil de libération de granulés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 60°C d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO.

La figure 5 représente le profil de libération de granulés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 25°C d'une émulsion à base de 35 PRECIROL®ATO 5.

La figure 6 représente le profil de libération de granulés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 60°C d'une émulsion à base de PRECIROL®ATO 5.

La figure 7 représente le profil de libération de comprimés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 25°C d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO.

La figure 8 représente le profil de libération de comprimés de théophylline à une température d'air de pulvérisation de 60°C d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO.

10 La figure 9 représente le profil de libération de comprimés de Diclofénac fabriqués à partir d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO ou de PRECIROL®ATO 5 à une température de pulvérisation de 25°C.

La figure 10 représente le profil de libération du même lot de comprimés de Diclofénac fabriqués à partir d'une émulsion à base de COMPRITOL® 888 ATO 15 ou de PRECIROL®ATO 5 avant et après stabilité à 40°C.

La figure 11 représente le profil de libération de comprimés de Diclofénac fabriqués à partir d'une émulsion à base de PRECIROL®ATO 5 à une température d'air de pulvérisation de 25°C.

20 Dans les exemples 1 et 2 suivants, on a fabriqué des comprimés selon le procédé de l'invention et dont la cinétique de dissolution du principe actif est dite d'ordre 0.

Par l'expression « cinétique de dissolution d'ordre zéro », on désigne la libération constante et régulière du principe actif en fonction du temps. Cette 25 libération peut être représentée graphiquement sous forme d'une droite exprimée par l'équation suivante :

$dQ/dt = k$  où Q correspond à la quantité de soluté et k, la constante de vitesse (voir figure 1).

30 A l'inverse, une cinétique d'ordre 1 correspond à une libération proportionnelle à la quantité restante dans la forme galénique envisagée et qui décroît avec le temps de manière exponentielle (voir figure 2).

Dans les exemples 1 et 2, la cinétique de libération in vitro des principes 35 actifs est réalisée dans un dissolomètre (SOTAX classique) conforme aux

pharmacopées européenne et américaine à pH 1,2. La vitesse de rotation des pâles est de 100 tours par minute.

### Exemple 1

5 Dans cet exemple, on compare le profil de libération de granulés de théophylline enrobés selon le procédé de l'invention avant et après compression avec deux corps gras différents, à savoir le COMPRITOL® 888 et le PRECIROL® Ato 5 en fixant la température d'air de pulvérisation à 25°C ou 60°C.

10 1 - Préparation des granulés

On prépare des granulés correspondant à la formule suivante :

- |  |            |
|--|------------|
| - théophylline monohydratée :          | 30 grammes |
| - lactose :                            | 41 grammes |
| - amidon de blé :                      | 16 grammes |
| 15 - carboxyméthyl cellulose sodique : | 1 gramme   |
| - cellulose micro-cristalline :        | 12 grammes |

Les granulés sont fabriqués par granulation par voie humide dans un mélangeur granulateur type Guedu à pâles tournantes en mettant en œuvre les 20 étapes suivantes :

- tamisage préalable de la théophylline monohydratée
- mélange de l'ensemble des constituants dans le mélangeur pendant trois minutes ;
- malaxage pendant cinq minutes avec 1500 ml d'eau distillée pour cinq kilos du mélange initial ;
- calibration des granulés semi-humides avec un tamis de maille 1,25 mm ;
- séchage final à l'étuve à 50°C.

2 - Préparation de l'émulsion

30 On prépare une émulsion lipidique comprenant :

- de 10 à 30 % de corps gras ;
- 4 % de stéarate 4000 (agent tensioactif) ;
- complément à 100 % d'eau distillée.

35 On utilise en tant que corps gras le COMPRITOL® 888 ou le PRECIROL® Ato 5.

Le corps gras et l'agent tensioactif sont chauffés jusqu'à fusion complète. L'eau distillée, chauffée à la même température, est ajoutée lentement sous agitation. L'ajout d'eau transforme au fur et à mesure l'émulsion initiale eau dans 5 huile en une émulsion huile dans eau. L'émulsion est ensuite homogénéisée avec un homogénéiseur du type POLYTRON pendant trois minutes afin de réduire et d'homogénéiser la taille des gouttelettes d'huile.

Toutefois, lorsqu'on utilise en tant que tensio-actif le lauryl sulfate de sodium, il est dissout à chaud dans la phase aqueuse.

10

### 3 - Pulvérisation de l'émulsion sur les granulés préalablement obtenus

On utilise un appareil à débit d'air fluidisé dont la température d'air de fluidisation est choisie à 25°C ou 60°C. La pression de fluidisation est choisie de l'ordre de 1,5 bar. De même, le débit de pulvérisation est réglé à 10 grammes par 15 minute.

Comme déjà dit, les figures 3 et 4 annexées représentent le profil de libération des granulés de théophylline enrobés d'une émulsion lipidique à base de COMPRITOL® 888 pour des températures d'air de pulvérisation de 25°C (figure 20 3) ou 60°C (figure 4). La proportion de COMPRITOL® 888 varie entre 10 et 30% relativement à la masse de matière sèche mise en oeuvre.

Comme le montrent ces deux figures, quelle que soit la température d'air de pulvérisation, entre 80 et 90 % du principe actif est dissout dans un délai de trente 25 minutes à compter de l'ingestion. On en conclut que les granulés ne présentent pas de caractéristiques de libération prolongée.

Les figures 5 et 6 représentent des profils à libération immédiate lorsque l'émulsion utilisée est à base de PRECIROL® Ato 5.

30

Comme précédemment, on constate qu'entre 80 et 95 % du principe actif contenu dans les granulés enrobés est libéré en trente minutes.

### 4 - Etape de compression

35 Les granulés enrobés de COMPRITOL® sont ensuite soumis à une étape de compression au moyen d'une comprimeuse alternative Frogerais type OA de

poinçons de taille référencée D10-R10. On utilise, en tant qu'excipient de compression, un mélange de talc et de stéarate de magnésium représentant chacun 1 % en poids du poids total des granulés. Les comprimés obtenus ont un poids moyen de 402 mg et une dureté moyenne de 5,7 kg.

5

Comme le montrent les figures 7 et 8, les comprimés obtenus à partir des granulés fabriqués à une température de pulvérisation de 25°C (figure 7) ou de 60°C (figure 8), présentent une cinétique d'ordre zéro pour une concentration en COMPRITOL® dans l'émulsion égale à 30 %.

10

Par ailleurs, le procédé de l'invention présente l'avantage de pouvoir être mis en œuvre à une température d'air de pulvérisation de l'ordre de seulement 25°C, ce qui non seulement facilite les différentes opérations mais en outre diminue le coût de la fabrication, notamment en terme d'énergie consommée.

15

### Exemple 2 - Comprimés de diclofénac

#### 1 - Préparation des granulés

20

On réalise dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1 des particules de diclofénac, en partant d'un mélange diclofénac/phosphate bicalcique dans des proportions de 50/50.

#### 2 et 3 - Préparations de l'émulsion et pulvérisation

25

On enrobe ensuite les granulés d'une émulsion dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1 à une température d'air de pulvérisation de 25°C, en faisant varier la nature et la concentration de la substance lipidique mise en œuvre. On utilise ainsi une proportion de 20 ou 30 % de PRECIROL® Ato ou 30 % de COMPRITOL®, relativement à la masse de matière sèche mise en œuvre.

30

#### 4 - Etape de compression

Sur la même comprimeuse que précédemment, on procède à l'étape de compression des granulés enrobés. Les caractéristiques de compression et des comprimés obtenus sont regroupées dans ce tableau ci-après.

35

|                     | <b>Lot. COMPRITOL<br/>30 %</b> | <b>Lot PRECIROL<br/>20 %</b> | <b>Lot PRECIROL<br/>ATO 5<br/>30 %</b> |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------|--|
| particule enrobée : |                                |                              |  |
| Encompress          | 91,4 %                         | 92%                          | 91,4 %                                 |
| Talc                | 5,6 %                          | 6 %                          | 5,1 %                                  |
| Stéarate de Mg      | 2 %                            | 1 %                          | 0,5 %                                  |
| Talc siliconé       | 0,5 %                          | 1 %                          | 1 %                                    |
|                     | 0,5 %                          | 0 %                          | 2 %                                    |
| Poids du comprimé   | 350 mg                         | 300 mg                       | 350 mg                                 |
| Dureté              | 3 kg                           | 6 kg                         | 3 kg                                   |
| Friabilité          | 0,2 %                          | 0,26 %                       | 0,30 %                                 |

Comme le montre la figure 9, on obtient une cinétique d'ordre zéro dans les trois cas.

5 Enfin, sur la figure 10, on a représenté les profils de libération des comprimés de diclofénac enrobés avec des émulsions lipidiques comprenant 20 % de COMPRITOL® 888 ATO ou 20 % de PRECIROL® Ato 5, avant et après douze mois de stabilité à 40°C et 75% d'humidité relatif (stabilité accélérée).

10 On constate que le principe actif est resté stable et que l'on conserve une stabilité très satisfaisante des cinétiques de dissolution des comprimés de diclofénac.

### Exemple 3 - Comprimés de diclofénac

15

A la différence de l'exemple 2, on ne réalise pas dans cet exemple de granulation humide préalable du principe actif.

#### 1 - Préparation de l'éмуulsion fluide

20 On prépare une émuulsion fluide à 10 % de corps gras identique dans les mêmes conditions que celle préparée dans les exemples 1 et 2.

2 - Pulvérisation

On enrobe ensuite le mélange de poudre constituée d'un mélange de diclofénac/phosphate dicalcique dans les proportions de 50/50 afin d'obtenir des particules enrobées ayant de bonnes propriétés de compressibilité.

5

La pulvérisation de l'émulsion sur les particules est effectuée dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1 à une température d'air de pulvérisation d'environ 25° C.

10

3 - Etape de compression

On procède à l'étape de compression des particules enrobées sur une comprimeuse rotative industrielle. Les caractéristiques de compression et des comprimés obtenus sont les suivantes :

15

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| - Particule enrobée       | 92 %       |
| - Encomprass              | 6 %        |
| - Talc                    | 1 %        |
| - Stéarate de magnésium   | 1 %        |
| - Poids du comprimé moyen | 280 mg     |
| - Dureté                  | 33 Newtons |

20

Sur la figure 11, on a représenté le profil de libération de comprimés de diclofénac dont la proportion en PRECIROL ® ATO 5 relativement à la masse de matière sèche mise en oeuvre est de 20 %.

25

La cinétique de libération in vitro du diclofénac est évaluée dans un dissolumètre conforme aux pharmacopées européenne, américaine et japonaise à pH 6,8 selon les dispositions de la pharmacopée américaine édition XXIII. La vitesse de rotation des pâles est de 50 rotations par minute.

30

Comme le montre la figure 11, les deux essais réalisés sur le même lot montrent un profil de libération prolongée sur 12 heures du principe actif.

Les avantages de l'invention ressortent bien de la description.

On notera notamment que le procédé de l'invention permet d'obtenir des comprimés à libération prolongée sur 12 heures permettant d'adapter les posologies à deux prises par jour.

5 On notera par ailleurs la facilité de mise en œuvre du procédé consistant en la pulvérisation d'une émulsion lipidique à des températures variant entre 20 et 60°C contribuant en outre à diminuer le coût en énergie des opérations.

On constate enfin que les comprimés obtenus présentent une stabilité très  
10 satisfaisante à long terme.

REVENDICATIONS

1/ Procédé pour la fabrication de comprimés à libération prolongée de principe(s) actif(s) selon lequel :

- 5        - on prépare une émulsion fluide huile dans eau ;  
- on pulvérise l'émulsion obtenue sur un mélange de poudre comprenant au moins le principe actif ;  
- on soumet la poudre ainsi traitée à une étape de compression, afin d'obtenir des comprimés.

10

2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la température d'air de pulvérisation est comprise entre 20 et 60°C .

3/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que  
15 l'émulsion fluide huile dans eau comprend de 5 à 35 % en poids de corps gras.

4/ Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les corps gras sont choisis dans le groupe comprenant comprenant les acides gras, les huiles hydrogénées, les esters d'acide gras avec de la glycérine ou des polyols et les cires  
20 naturelles.

5/ Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le corps gras est le bétéhénate de glycérol.

25        6/ Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le corps gras est le palmitostéarate de glycérol.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'émulsion fluide huile dans eau comprend en outre un agent émulsionnant choisi  
30 dans le groupe des tensio-actifs non ioniques et/ou ioniques.

8/ Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent émulsionnant est le palmito-stéarate de polyéthylène glycol 4000.

9/ Procédé selon l'une des revendication 1 à 8, caractérisé en ce que l'émulsion fluide huile dans eau présente une viscosité comprise entre 10 et 70 centipoises.

5

10/ Procédé selon l'une des revendication 1 à 9, caractérisé en ce que l'émulsion fluide huile dans eau est pulvérisée sur le mélange de poudre à raison de 3 à 100 % en poids.

10 11/ Comprimé à libération prolongée de principe(s) actif(s) susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 10.

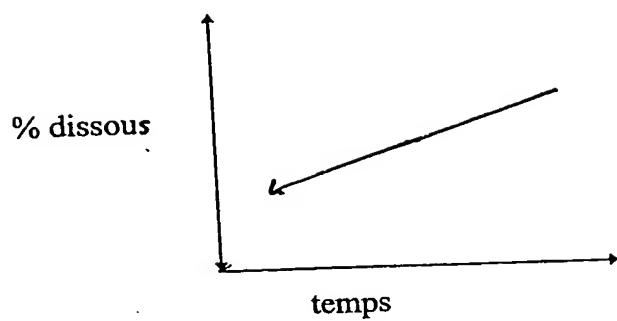


FIG. 1

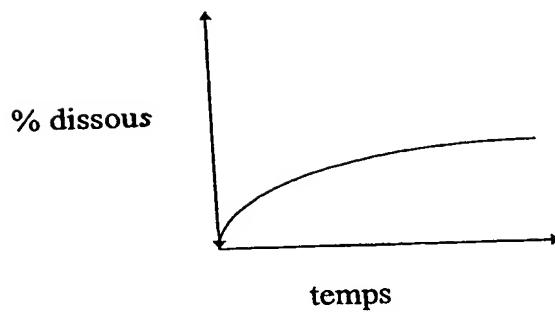


FIG. 2

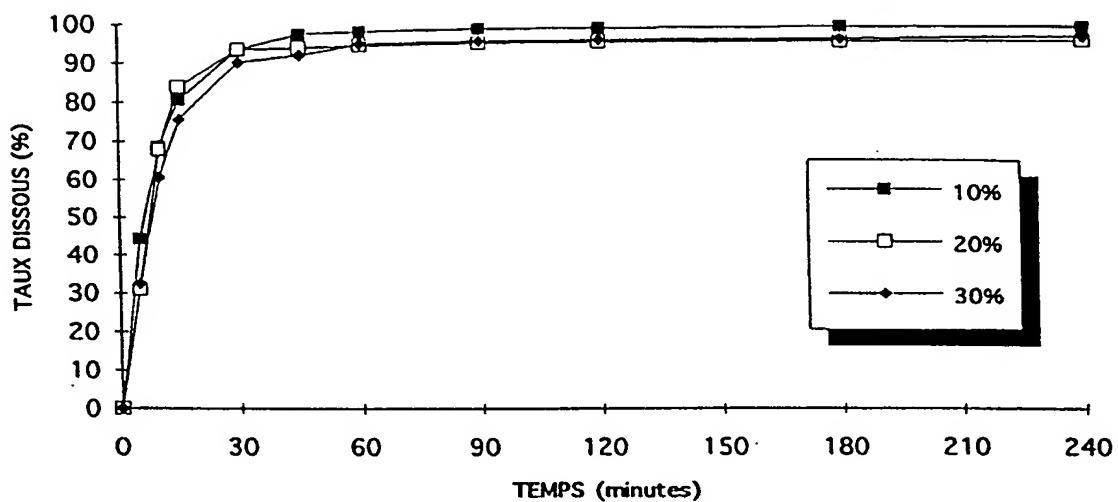


FIG. 3

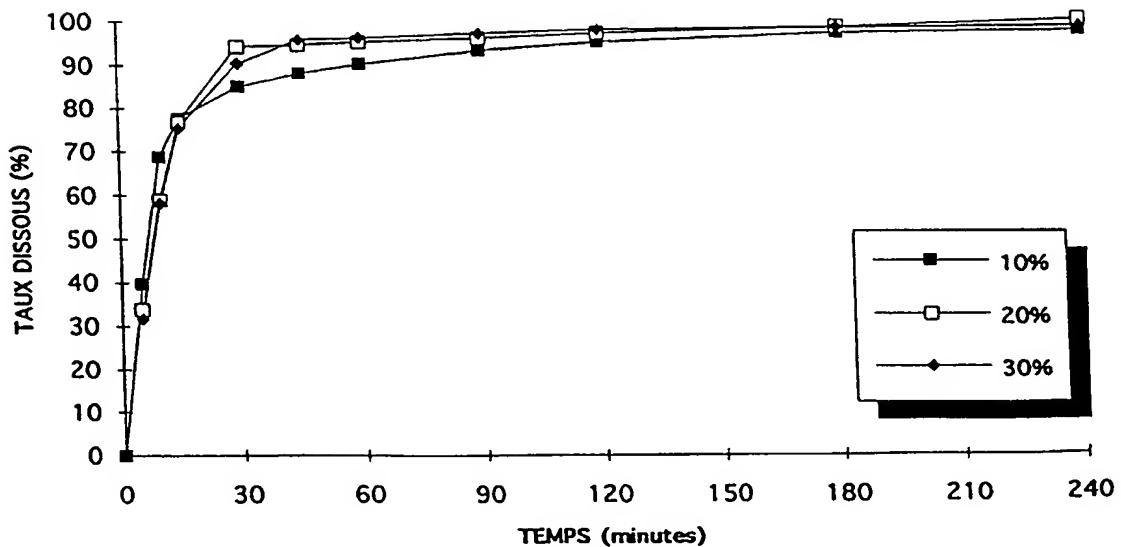


FIG. 4

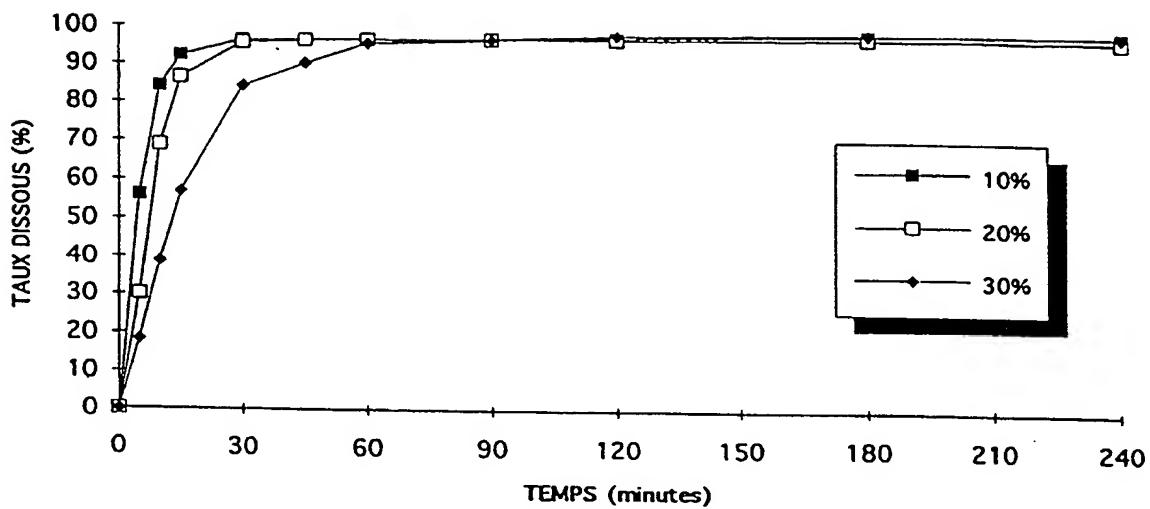


FIG. 5

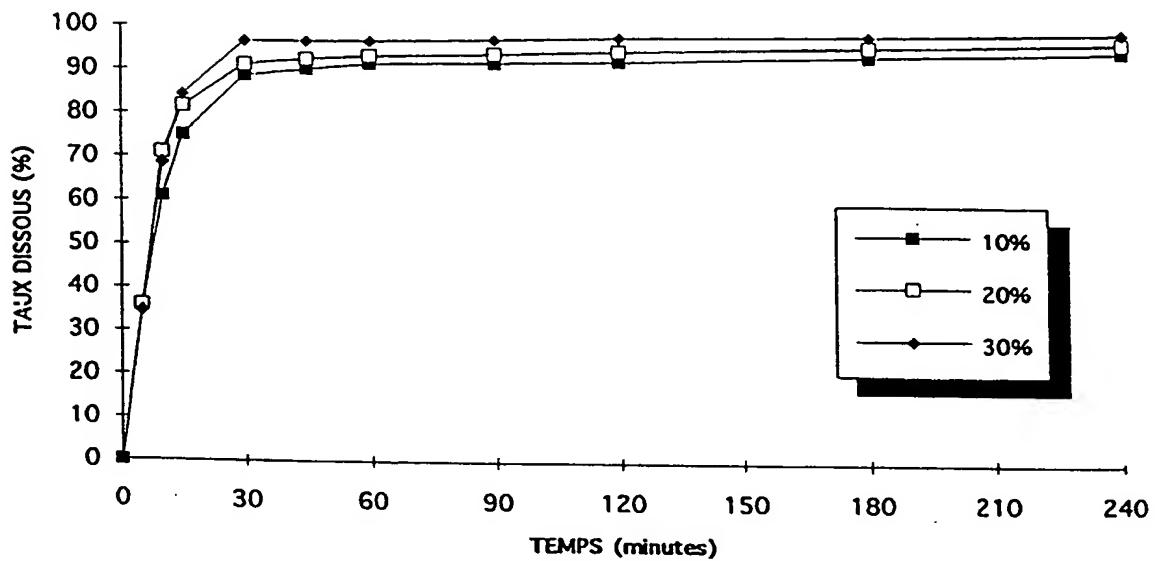


FIG. 6

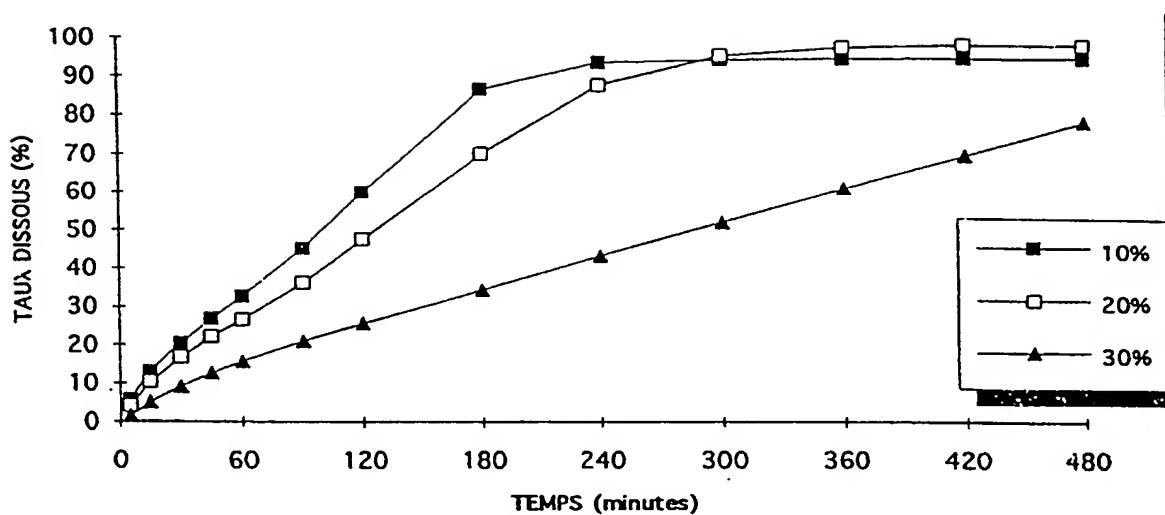


FIG. 7

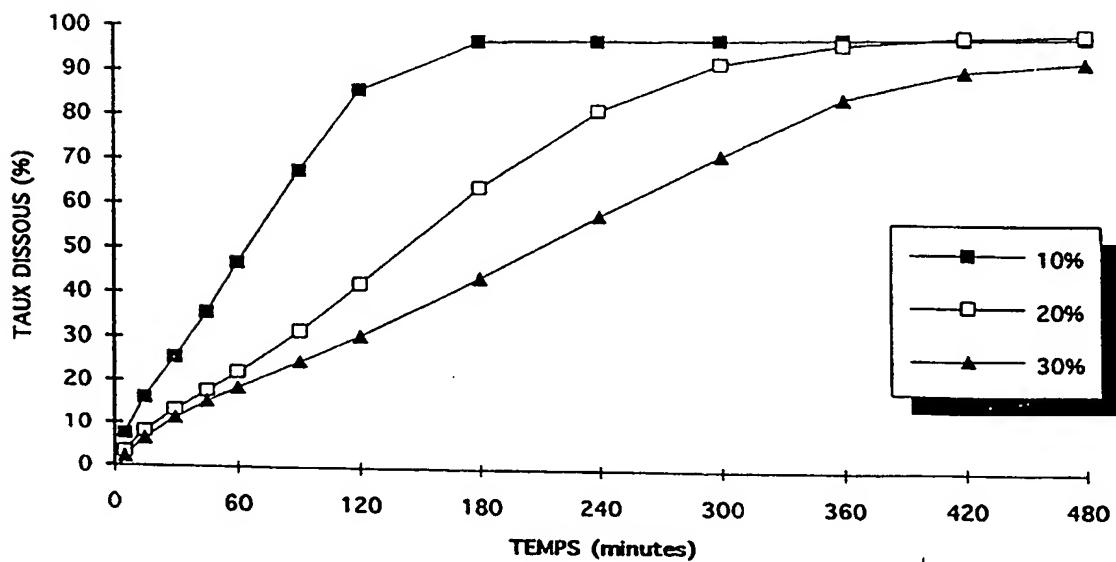


FIG. 8

5 / 7

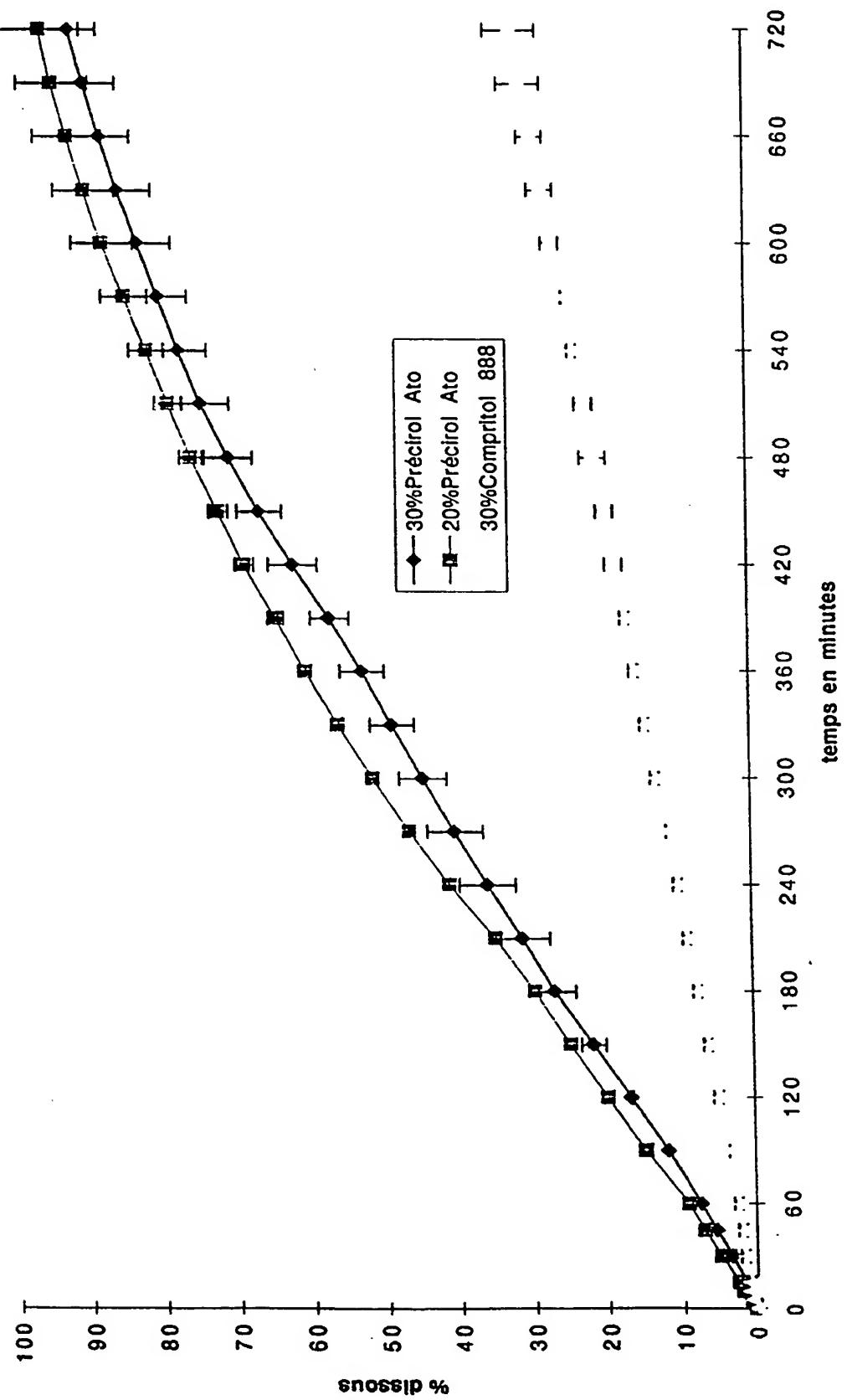


FIG. 9

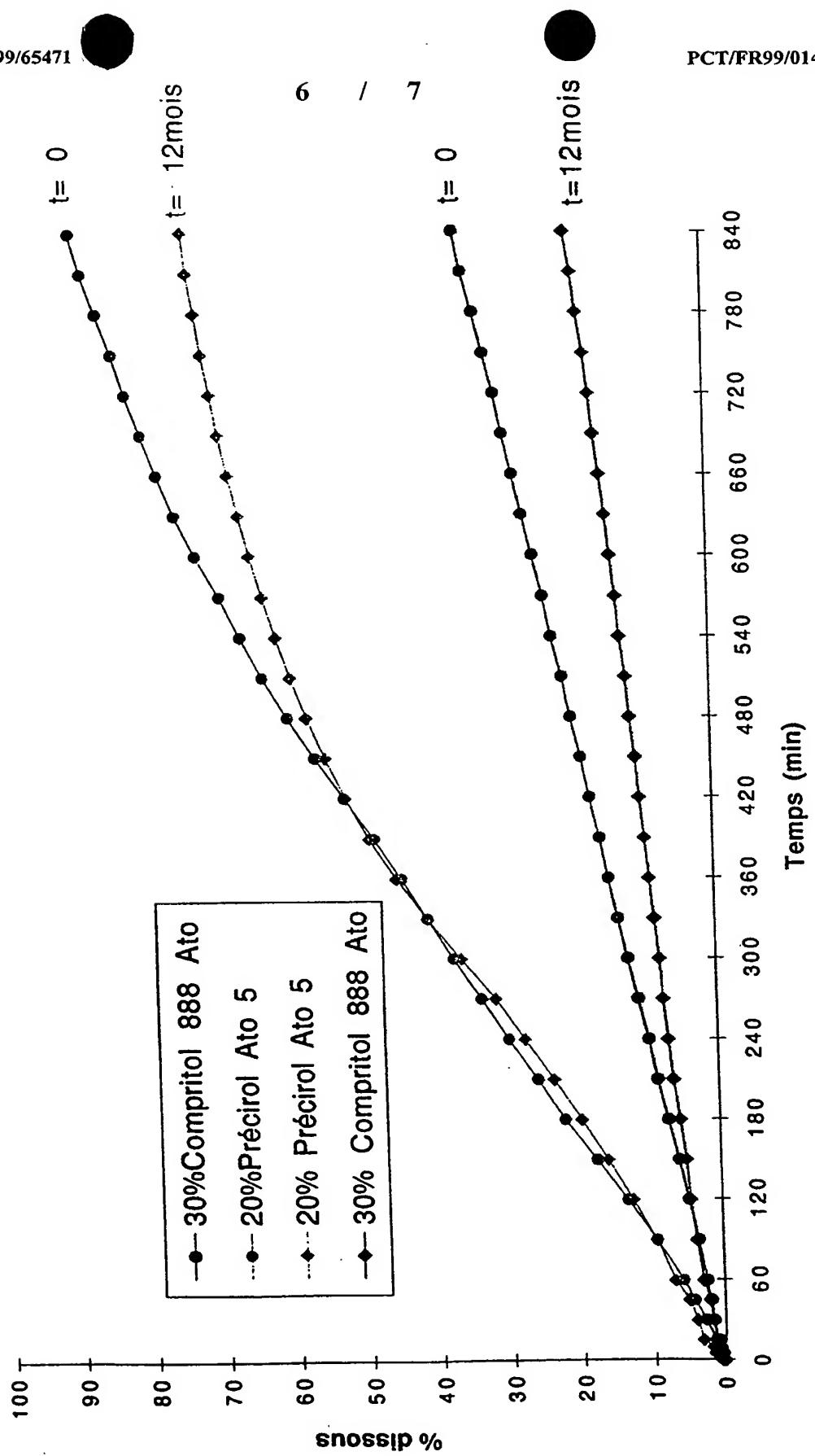


FIG. 10

7 / 7

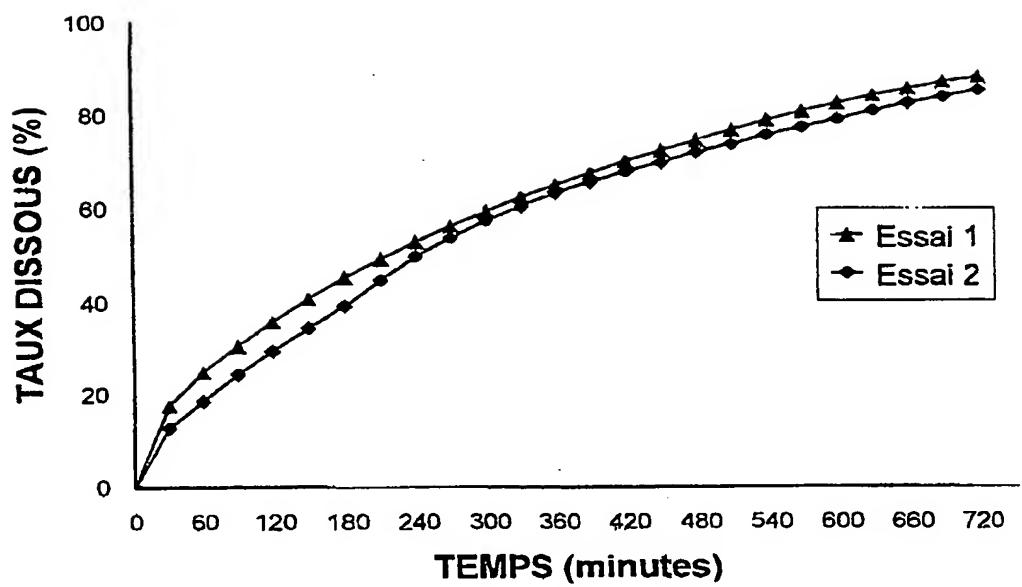


FIG. 11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01443

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/50 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 20,<br/>17 November 1975 (1975-11-17)<br/>Columbus, Ohio, US;<br/>abstract no. 168490,<br/>GYARMATTI, LASZLO ET AL: "Solid oral<br/>pharmaceutical compositions of regulated<br/>rate of release"<br/>XP002118084<br/>cited in the application<br/>abstract<br/>&amp; HU 9 960 A (HUNG.)</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 1,3,6,9,<br>11        |

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 1999

Date of mailing of the international search report

21/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IR 99/01443

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A        | PRINDERRE, P. ET AL: "Evaluation of some protective agents on stability and controlled release of oral pharmaceutical forms by fluid bed technique"<br>DRUG DEV. IND. PHARM. (1997), 23(8), 817-826 CODEN: DDIPD8; ISSN: 0363-9045, XP002096686 page 818<br>---   | 1,11                  |
| A        | WALIA P. ET AL: "Preliminary Evaluation of an aqueous wax emulsion for controlled release coatings"<br>PHARM. DEV. TECHNOL., vol. 3, no. 1, 20 February 1998 (1998-02-20), pages 103-113, XP002096687 page 104 -page 105<br>---   | 1,11                  |
| X        | FR 2 417 982 A (NOVEX FOREIGN TRADE CO LTD) 21 September 1979 (1979-09-21) cited in the application page 14; example 1<br>---   | 1,5,6,9, 11           |
| A        | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 012, 26 December 1996 (1996-12-26) -& JP 08 198776 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 6 August 1996 (1996-08-06) abstract<br>-& DATABASE WPI Section Ch, Week 9641 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 96-408332 XP002096689 & JP 08 198776 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 6 August 1996 (1996-08-06) abstract<br>--- | 1,11                  |
| A        | WO 87 04070 A (RESEARCH CORP) 16 July 1987 (1987-07-16) cited in the application page 8; example 1<br>---   | 1,11                  |
| A        | WO 98 14176 A (BARTHELEMY PHILIPPE ;FARAH NABIL (FR); GATEFFOSSE S A (FR); JOACHI) 9 April 1998 (1998-04-09) page 9 -page 11; example 1<br>---  | 1,11                  |
| A        | WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); B) 9 June 1994 (1994-06-09) page 6; example 1 page 9; example 6<br>----   | 1                     |
|          |   | -/-                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01443

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | ZELKO R. ET AL: "Effect of the starting material on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules"<br>PHARM. SCI.,<br>vol. 2, no. 4, 1996, pages 169-171,<br>XP002097148<br>page 169 | 1,11                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01443

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |   | Publication date   |
|--|------------------|-------------------------|---|--|
| HU 9960                                | A                | NONE                    |   |  |
| FR 2417982                             | A                | 21-09-1979              | AU 521699 B<br>AU 4454579 A<br>CA 1113393 A<br>CH 639845 A<br>DE 2907215 A<br>JP 54135219 A<br>US 4199560 A | 22-04-1982<br>30-08-1979<br>01-12-1981<br>15-12-1983<br>06-09-1979<br>20-10-1979<br>22-04-1980 |
| JP 08198776                            | A                | 06-08-1996              | NONE  |  |
| WO 8704070                             | A                | 16-07-1987              | EP 0321457 A<br>US 5023108 A  | 28-06-1989<br>11-06-1991   |
| WO 9814176                             | A                | 09-04-1998              | FR 2753904 A<br>AU 4464897 A<br>EP 0935459 A  | 03-04-1998<br>24-04-1998<br>18-08-1999   |
| WO 9412180                             | A                | 09-06-1994              | AU 5563494 A<br>CN 1095923 A<br>EP 0670722 A<br>JP 8503482 T<br>US 5597844 A<br>ZA 9308825 A                | 22-06-1994<br>07-12-1994<br>13-09-1995<br>16-04-1996<br>28-01-1997<br>25-05-1995               |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

International No  
PCT/FR 99/01443

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/50 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 20,<br/>17 novembre 1975 (1975-11-17)<br/>Columbus, Ohio, US;<br/>abstract no. 168490,<br/>GYARMATI, LASZLO ET AL: "Solid oral<br/>pharmaceutical compositions of regulated<br/>rate of release"<br/>XP002118084<br/>cité dans la demande<br/>abrégé<br/>&amp; HU 9 960 A (HUNG.)<br/>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | 1,3,6,9,<br>11                |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

International No  
PCT/FR 99/01443

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A         | PRINDERRE, P. ET AL: "Evaluation of some protective agents on stability and controlled release of oral pharmaceutical forms by fluid bed technique"<br>DRUG DEV. IND. PHARM. (1997), 23(8), 817-826 CODEN: DDIPD8; ISSN: 0363-9045, XP002096686 page 818<br>---  | 1,11                          |
| A         | WALIA P. ET AL: "Preliminary Evaluation of an aqueous wax emulsion for controlled release coatings"<br>PHARM. DEV. TECHNOL., vol. 3, no. 1, 20 février 1998 (1998-02-20), pages 103-113, XP002096687 page 104 -page 105<br>---   | 1,11                          |
| X         | FR 2 417 982 A (NOVEX FOREIGN TRADE CO LTD) 21 septembre 1979 (1979-09-21) cité dans la demande page 14; exemple 1<br>---  | 1,5,6,9,<br>11                |
| A         | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 012, 26 décembre 1996 (1996-12-26)<br>-& JP 08 198776 A (SHIN ETSU CHEM CO LTD), 6 août 1996 (1996-08-06) abrégé<br>-& DATABASE WPI Section Ch, Week 9641 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 96-408332 XP002096689 & JP 08 198776 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 6 août 1996 (1996-08-06) abrégé<br>--- | 1,11                          |
| A         | WO 87 04070 A (RESEARCH CORP) 16 juillet 1987 (1987-07-16) cité dans la demande page 8; exemple 1<br>---   | 1,11                          |
| A         | WO 98 14176 A (BARTHELEMY PHILIPPE ; FARAH NABIL (FR); GATEFFOSSE S A (FR); JOACHI) 9 avril 1998 (1998-04-09) page 9 -page 11; exemple 1<br>---  | 1,11                          |
| A         | WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); B) 9 juin 1994 (1994-06-09) page 6; exemple 1 page 9; exemple 6<br>---  | 1                             |
|           |  | -/-                           |

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/01443

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | ZELKO R. ET AL: "Effect of the starting material on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules"<br>PHARM. SCI.,<br>vol. 2, no. 4, 1996, pages 169-171,<br>XP002097148<br>page 169<br>----- | 1,11                          |

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements concernant les familles de brevets

Recherche Internationale No

PCT/FR 99/01443

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|------------------------|---|--|
| HU 9960 A                                       |                        | AUCUN   |  |
| FR 2417982 A                                    | 21-09-1979             | AU 521699 B<br>AU 4454579 A<br>CA 1113393 A<br>CH 639845 A<br>DE 2907215 A<br>JP 54135219 A<br>US 4199560 A | 22-04-1982<br>30-08-1979<br>01-12-1981<br>15-12-1983<br>06-09-1979<br>20-10-1979<br>22-04-1980 |
| JP 08198776 A                                   | 06-08-1996             | AUCUN   |  |
| WO 8704070 A                                    | 16-07-1987             | EP 0321457 A<br>US 5023108 A  | 28-06-1989<br>11-06-1991   |
| WO 9814176 A                                    | 09-04-1998             | FR 2753904 A<br>AU 4464897 A<br>EP 0935459 A  | 03-04-1998<br>24-04-1998<br>18-08-1999   |
| WO 9412180 A                                    | 09-06-1994             | AU 5563494 A<br>CN 1095923 A<br>EP 0670722 A<br>JP 8503482 T<br>US 5597844 A<br>ZA 9308825 A                | 22-06-1994<br>07-12-1994<br>13-09-1995<br>16-04-1996<br>28-01-1997<br>25-05-1995               |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**